



TITLE:

特発性副甲状腺機能低下症に対するVitamin D療法中に尿路結石を生じた1例

AUTHOR(S):

市岡, 健太郎; 諸井, 誠司; 山本, 新吾; 賀本, 敏行; 奥野, 博; 寺井, 章人; 寺地, 敏郎; 小川, 修

CITATION:

市岡, 健太郎 ...[et al]. 特発性副甲状腺機能低下症に対するVitamin D療法中に尿路結石を生じた1例. 泌尿器科紀要 2002, 48(4): 231-234

ISSUE DATE:

2002-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114731>

RIGHT:

特発性副甲状腺機能低下症に対する Vitamin D 療法中に尿路結石を生じた 1 例

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座（泌尿器病態学）（主任：小川 修教授）

市岡健太郎*, 諸井 誠司, 山本 新吾, 賀本 敏行
奥野 博**, 寺井 章人*, 寺地 敏郎***, 小川 修

A CASE OF UROLITHIASIS DUE TO VITAMIN D INTOXICATION IN A PATIENT WITH IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM

Kentaro ICHIOKA, Seiji MOROI, Shingo YAMAMOTO, Toshiyuki KAMOTO,
Hiroshi OKUNO, Akito TERA, Toshiro TERACHI and Osamu OGAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

We report a case of urolithiasis in a patient with idiopathic hypoparathyroidism treated with vitamin D therapy. A 30-year-old woman with idiopathic hypoparathyroidism, who had been treated with vitamin D therapy with 2–4 $\mu\text{g}/\text{day}$ of alpha-calcidol for 9 years, was admitted for recurrence of bilateral renal stones and progressing left hydronephrosis. Laboratory data revealed normal serum calcium level and remarkable hypercalciuria. The dose of oral administration of alpha-calcidol was reduced to 1 $\mu\text{g}/\text{day}$ and 2 mg/day of trichlormethiazide was started. Now her serum calcium concentration and the total amount of urine calcium was completely under control. Bilateral renal stones are no longer progressive and tetany has not been recognized. We considered it essential to monitor closely not only the serum but also the urine calcium level in the vitamin D therapy for idiopathic hypoparathyroidism.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 231–234, 2002)

Key words: Idiopathic hypoparathyroidism, Vitamin D, Urolithiasis

緒 言

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン（PTH：parathyroid hormone）の作用が低下することで低カルシウム血症、高リン血症をきたす疾患である。副甲状腺全摘出術後などに発生する続発性副甲状腺機能低下症、PTH レセプターの先天性異常による偽性副甲状腺機能低下症などが含まれるが、誘因や基礎疾患の明らかでない副甲状腺機能低下症も存在し、特発性副甲状腺機能低下症と定義される¹⁾。本症は比較的稀な疾患であり、また内科で扱われることが多く泌尿器科医がこれを遭遇することは少ない。本症の治療として活性型 Vitamin D 製剤を用いるのが一般的であるが、今回われわれはその長期治療中に尿路結石を多発した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：30歳，女性

主訴：左側腹部痛

家族歴 既往歴：特記事項なし

現病歴：中学生の頃より両手に力が入らなくなることが時々あったが放置していた。1989年血液検査にて偶然に低カルシウム血症、高リン血症を指摘され、当院内科にて精査の結果、特発性副甲状腺機能低下症と診断された。当初は活性型 Vitamin D 製剤である α -カルシドール 4 $\mu\text{g}/\text{day}$ の投与にて血中カルシウム濃度をコントロールしており、尿中カルシウム クレアチニン比も 0.13–0.20 と低値であった。以降 α -カルシドール 4 $\mu\text{g}/\text{day}$ の投与が続けられていたが、1996年右尿管結石を指摘され当科受診し、extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) 3回、transurethral ureterolithotripsy (TUL) 1回施行した。この時の血中カルシウム濃度は正常範囲内に保たれていたにもかかわらず尿中カルシウム排泄が増加していた。1997年1月より α -カルシドール 3 $\mu\text{g}/\text{day}$ に減量するも、尿中カルシウム排泄は高値のままであり、1998年1月からは α -カルシドール 2 $\mu\text{g}/\text{day}$ にまで減量したが、いぜん尿中カルシウム高値が続いていた (Fig. 2A)。その経過中両側腎結石の増加を認めており、1999年3月に左尿管結石、左水腎症を指摘され入

* 現：倉敷中央病院泌尿器科

** 現：国立京都病院泌尿器科

*** 現：東海大学医学部泌尿器科

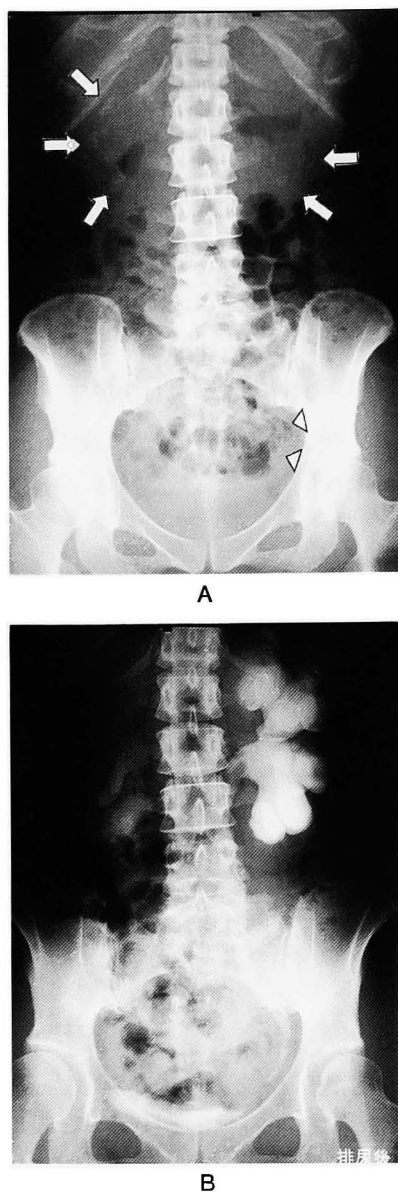


Fig. 1. A: KUB revealed bilateral renal stones (arrows) and left ureteral stones (arrow heads). B: DIP revealed a marked left hydronephrosis due to left ureteral stone.

院となった。

血液検査所見：血算所見には特に異常を認めなかった。生化学ではCa 8.9 mg/dl と軽度低値であり、P 4.9 mg/dl と軽度上昇を認めた。Intact PTH 4.0 pg/ml 以下と検出感度以下であった（基準値 7.0～57.2 pg/ml）。イオン化 Ca 1.1 mM, 1.25 Vit. D. 58.8 pg/ml と異常を認めなかった。尿中 Ca 排泄量 347 mg/day（基準値 4 mg/kg 体重/day 以下、本症例の場合 188 mg/day 以下）尿中 Ca/Cr 比0.52（基準値 0.3以下）と著明に高値を示した。

画像検査所見：KUB にて両側腎結石、左尿管結石を認めた（Fig. 1A）。DIP にて著明な左水腎症を認めた（Fig. 1B）。経時的に見て、明らかな結石増加傾向

にあった。

臨床経過：入院時には左尿管結石に対して TUL を行い、左尿管結石は消失し左水腎症も軽快したが、術後腎尿細管でのカルシウム再吸収作用を期待してサイアザイド系利尿薬であるトリクロルメチアジドを投与を開始した。現在は α -カルシドール 1 μ g/day, トリクロルメチアジド 2 mg/day 投与しており、血中カルシウム濃度は7.3と、正常下限からやや低値にコントロールすることで尿中カルシウム排泄量を 4 mg/kg 体重/day 以下。尿中 Ca/Cr 比を0.3以下に抑えることができていた（Fig. 2B）。2001年現在まで結石の増加、テタニー様症状はみられていない。

考 察

PTH 分泌不全による副甲状腺機能低下症のうち、手術や放射線治療といった誘因や基礎疾患が明らかなものを続発性副甲状腺機能低下症、それ以外のものを特発性副甲状腺機能低下症という。特発性副甲状腺機能低下症については自己免疫性の可能性が示唆されている。正確な頻度は不明であるが、日本で年間数十例ほどの発症をみる、非常に稀な疾患である²⁾

特発性副甲状腺機能低下症の治療には欠乏している PTH の補充投与が最も望ましいが、現在のところ注射以外では投与できず、また半減期が短くコストもかかるため、長期にわたって PTH が補充療法に用いられることはなく活性型 Vitamin D 製剤を用いるのが一般的である。

本治療は内科が行うことが多く、泌尿器科医がこの疾患を見ることは少ない。しかしながら、活性型 Vitamin D 製剤の長期投与によって尿中カルシウム排泄量が増加し、尿路結石を多発するこの病態は泌尿器科医にとっても銘記すべき事柄であると思われる。

PTH は血中カルシウム濃度を上昇させるように働くが、大別して①骨作用、②腎作用、③ Vitamin D の活性化作用、がある。①の骨作用では、破骨細胞の増生、活性化を介して血中カルシウム濃度を上昇させる。②の腎作用では、遠位尿細管でのカルシウム再吸収を促進させる。この際、PTH と活性化型 Vitamin D が協調的に働く。③では 25(OH)D-1 α 水酸化酵素を活性化させ、活性化型 Vitamin D 産生を促進して腸管からのカルシウム吸収を高める。

PTH の作用不全による Vitamin D の活性化障害のある本症に対しては、活性化型 Vitamin D 製剤が第一選択となる。これによって腸管からのカルシウム吸収を高め、血中カルシウム濃度を正常化させることで、テタニーなどの臨床症状を防ぐことができる。しかしながら PTH の腎作用は存在しないため、遠位尿細管でのカルシウム再吸収低下をきたし、血中カルシウムに比べて尿中カルシウムが相対的に亢進すること

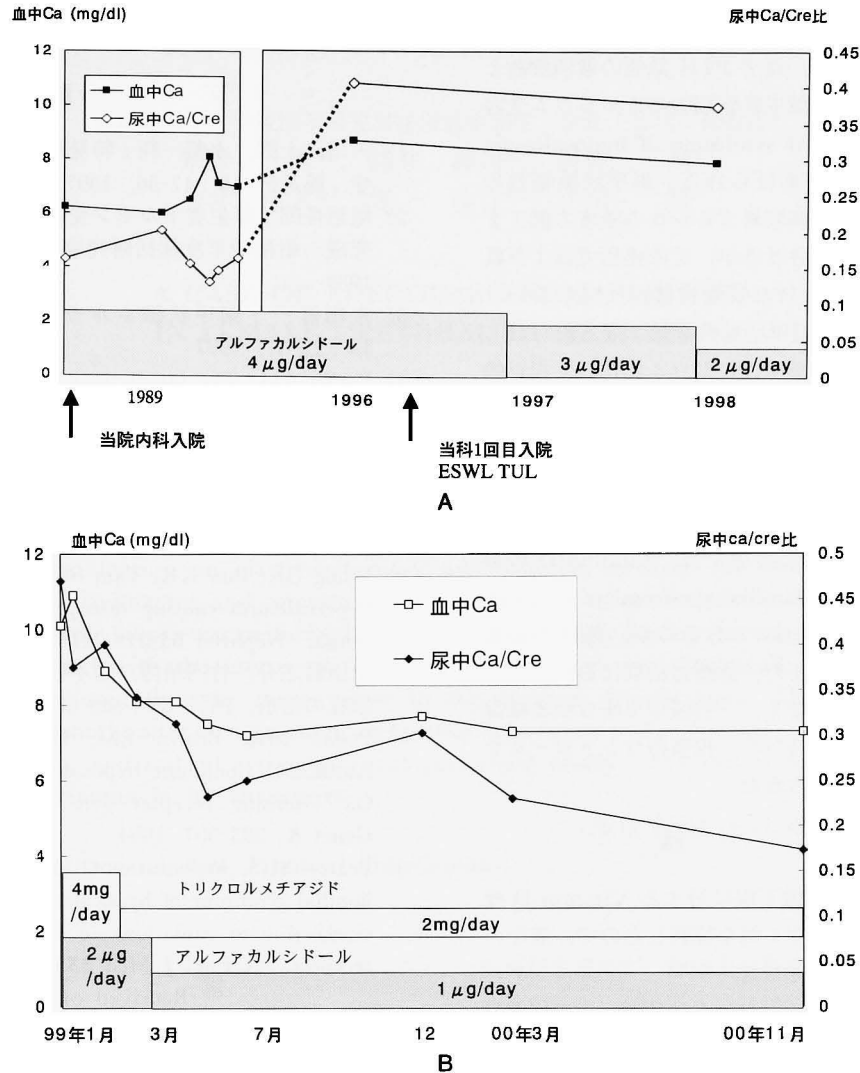


Fig. 2. A: Changes of serum calcium level and urine calcium/creatinine ratio (before admission). B: After admission, serum calcium concentration and total amount of urine calcium was gradually decreased and well-controlled.

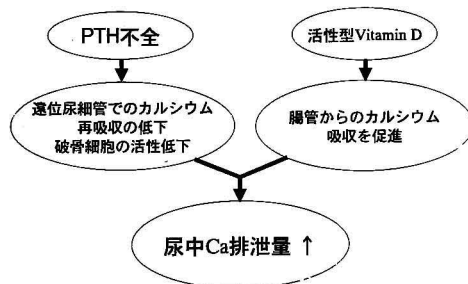


Fig. 3. Relationships of Vitamin D, PTH, and calcium metabolism. Note that Vitamin D does not compensate PTH reaction on the kidney.

になる。Vitamin D 製剤投与による高カルシウム血症と尿路結石の危険性は添付文書にも記載があるが、上記のような機序によると考えられる (Fig. 3)³⁾

本症における尿路結石症の対策は、まず第一に飲水指導、次に Vitamin D 製剤の減量が挙げられる。そ

れによっても尿中カルシウム排泄の減少が見られない場合、サイアザイドの投与を考慮する。サイアザイドには腎尿管でのカルシウム再吸収作用があるためであるが、副作用である高尿酸血症に注意が必要である⁴⁾ トリクロルメチアジド 2~4 mg/day の投与が一般的である。血中カルシウムは正常下限かそれ以下でテタニー様症状の出ない程度にコントロールし、尿中 Ca/Cre 比を0.3以下、一日尿中カルシウムを 4 mg/kg 体重以下とするのが目安とされている^{5,6)} 本症例では α -カルシドール 1 µg/day, トリクロルメチアジド 2 mg/day にて良好なコントロールが得られており、また副作用である高尿酸血症はみられていない。

Wong ら⁶⁾ は低カルシウム血症を伴う特発性高カルシウム尿症に対してカルシウム製剤, Vitamin D 製剤による治療中に尿路結石を多発した症例を報告している。その中で高カルシウム尿症に対しては同様にサ

イアザイドを用いたと報告をしている。

血中カルシウム低値, 血中 PTH 低値の鑑別診断としては常染色体優性の副甲状腺細胞のカルシウム受容体異常である familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria があげられる。副甲状腺細胞のカルシウム受容体は, 細胞外カルシウム濃度の低下を感知して PTH を分泌させるが, この疾患ではより低いカルシウム濃度でなければ受容体が反応しない。PTH 分泌不全による副甲状腺機能低下症と紛らわしいが尿中カルシウムが血中カルシウムに比べて相対的に増加していることで鑑別できる。Vitamin D 製剤で治療すると, さらに尿中カルシウムが増加するため尿路結石の危険性が高まることになる^{7,8)}

特発性副甲状腺機能低下症に対する Vitamin D 療法中に尿路結石を生じた症例では, Vitamin D の過剰投与によるものか, familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria であるのか, 鑑別が必要であると考えられた。また, 診断と治療においては, 血中カルシウムだけでなく, 一日尿中カルシウム排泄量, 尿中 Ca/Cre 比に注目し, 投薬のコントロールをする必要があると考えられた。

結 語

特発性副甲状腺機能低下症に対する Vitamin D 療法中に尿路結石を生じた1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。

なお, 本症例は第168回日本泌尿器科学会関西地方会 (和

歌山) にて報告した。

文 献

- 1) 古川洋太郎, 水梨一利: 特発性副甲状腺機能低下症. 臨透析 **13**: 47-56, 1997
- 2) 尾形悦郎: 厚生省ホルモン受容体機構異常調査研究班. 昭和62年度総括研究事業報告書, pp. 58, 1988
- 3) 永田直一: 副甲状腺ホルモンの作用. 臨透析 **13**: 25-31, 1997
- 4) Parfitt AM: The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. studies in patients with hypoparathyroidism. J Clin Invest **51**: 1879-1888, 1972
- 5) 水梨一利, 古川洋太郎: 副甲状腺機能低下症. 内科 **69**: 665-668, 1992
- 6) Wong CK, Pun KK, Tam SC, et al.: Idiopathic hypercalciuria causing osteoporosis and hypocalcemia. Nephron **61**(2): 224-226, 1992
- 7) 中山耕之介, 竹内靖博, 松本俊夫: 高カルシウム尿症の治療. 内科 **69**: 683-685, 1992
- 8) Pollak MR, Brown EM, Estep HL, et al.: Autosomal dominant hypocalcemia caused by a Ca^{2+} -sensing receptor gene mutation. Nature Genet **8**: 303-307, 1994
- 9) Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, et al.: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med **335**: 1115-1122, 1996

(Received on October 3, 2001)

(Accepted on January 8, 2002)